pam CB) 1 DAL

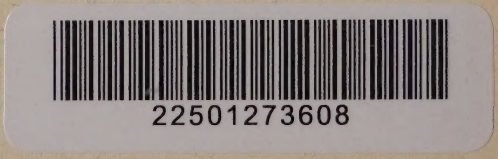
LECTURE DE HENRY DALE

PAR

CAMILLE SOULA

IMPRIMERIE
TOULOUSAINE
2, R. ROMIGUIÈRES
M C M X X X V

pam (B) / DAL



LECTURE DE HENRY DALE

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

I

La philosophie anglaise a souvent été raillée pour son défaut de subtilité. On lui a reproché d'admettre que les coups de bâton suffisent à prouver l'existence du monde extérieur.

On le lui a reproché d'autant plus vivement que cette attitude résultait moins d'une impuissance métaphysique que d'un insolent mépris des constructions imaginatives.

Cet état d'esprit est-il coupable en philosophie ? Je ne m'en mêlerai pas.

Je le crois louable sur le terrain de la recherche physiologique et de plus le seul qui puisse donner à l'intelligence son rendement maximum.

Il n'y a rien qui débilite la physiologie comme les théories.

La physiologie ne peut vivre que de faits.

Les faits seuls ont en physiologie une valeur définitive et seuls par conséquent ils peuvent servir à l'avancement de la connaissance.

Or, je crois que cet attachement exclusif aux faits est la caractéristique la plus nette de la physiologie anglaise contemporaine.

L'explication des faits observés, ne peut pas tenir moins de place dans les préoccupations du chercheur qu'elle ne paraît en avoir sous la plume des auteurs anglais.

Est-ce à dire que pour le physiologiste anglais « savoir » soit le but et non « comprendre » ?

Ce n'est pas tout à fait cela. L'esprit positif ne met pas le souci de comprendre en avant. Il y a une nuance. La compréhension vient quand elle peut et doit normalement venir. Le bon sens interdit de presser la compréhension. Elle ne peut naître que d'une connaissance suffisamment approfondie des faits. Les faits priment en importance toutes nos élucubrations.

Voilà la leçon la plus claire de la physiologie anglaise. Seule elle peut nous sortir du marasme scientifique actuel.

Vive la physiologie anglaise !

Il n'y a plus à se dissimuler un seul instant en 1935 que la physiologie du système nerveux n'aura bientôt plus aucun rapport avec l'aspect sous lequel elle est encore présentée dans nos ouvrages classiques.

La découverte des transmetteurs chimiques est une des nouveautés les plus importantes. Elle est à peu près entièrement due à des auteurs anglais. Je la crois très mal connue en France et à peu près entièrement méconnue.

J'ai pensé que les lecteurs de mon feuilleton me sauraient gré de la leur exposer — même si ce dessein m'amène à abuser de leur attention — d'après ce que j'aurai su extraire de la pensée d'Henry Dale. Tout ce que je vais raconter en effet n'est que la traduction et le commentaire libre des écrits d'Henry Dale. Henry Dale est à l'heure actuelle la personnalité la plus autorisée sur cette question des transmetteurs chimiques.

Le terme de transmetteurs chimiques a été proposé par Dale pour désigner les substances qui permettent la trans-

mission de l'influx nerveux d'un neurone à une cellule musculaire ou glandulaire ou à une autre cellule nerveuse.

Cette transmission de l'influx nerveux d'un neurone à un autre neurone ou à une cellule réactionnelle a été primitivement conçue comme un phénomène de conduction physique de l'influx nerveux sans solution de continuité. L'influx ne propageant des terminaisons de l'axone aux terminaisons dendritiques au niveau d'une synapse, ou des terminaisons de l'axone aux fibres musculaires au niveau de la plaque terminale sans changer de nature et sans le secours d'aucun mécanisme intermédiaire.

Les faits qui ont conduit à la connaissance des transmetteurs chimiques obligent à modifier cette conception.

L'influx qui se propage le long d'un axone prend fin aux terminaisons de cet axone, mais il détermine au niveau de ces terminaisons la libération de certaines substances dont deux sont connues : la sympathine, substance si semblable à l'adrénaline que l'on peut les confondre, et l'acétylcholine. Ces substances qui sont les « transmetteurs chimiques », jouissent de propriétés excitantes qui s'exercent sur le neurone, la fibre musculaire ou la cellule glandulaire à proximité desquels elles sont libérées et déclanchent suivant le cas un influx nerveux, une contraction ou une sécrétion.

Les transmetteurs chimiques se présentent donc comme les agents indispensables du fonctionnement du système nerveux pour la transmission d'un influx à un deuxième neurone, pour la transmission d'un ordre moteur à un muscle ou d'un ordre sécrétoire à une glande.

Dale préfère la dénomination de « transmission chimique » et de « transmetteur chimique » à celles de transmission et de

transmetteur humoral parce que cette seconde dénomination peut entraîner des confusions. L'emploi du terme humoral évoque en effet une foule de théories et de faits expérimentaux qui n'ont rien à voir avec la transmission chimique. Le mécanisme de l'action des transmetteurs chimiques est un processus rigoureusement local qui n'implique nullement le passage dans le sang de la substance jouant le rôle de transmetteur puisque celle-ci agit sur place. Si donc, à l'occasion de la transmission de l'influx, l'adrénaline ou l'acétylcholine libérée passe dans le sang ou les liquides de perfusion, elle n'a dans les humeurs aucune autre signification que celle de témoin de l'activité nerveuse, et ce passage dans les humeurs est une conséquence du fonctionnement nerveux, ne jouant aucun rôle dans le mécanisme intime de la transmission.

La dénomination de transmetteur chimique paraît excellente. Elle spécifie que la substance « transmetteur » est l'intermédiaire indispensable pour le passage de l'influx, elle spécifie également que le transmetteur se comporte vis-à-vis de la cellule réceptrice comme un excitant chimique local agissant sur place, dont l'action n'est nullement dépendante des fonctions circulatoires.

On sait depuis Claude Bernard que la plaque motrice terminale du nerf dans le muscle jouit de propriétés physiologiques spéciales. Cette plaque motrice terminale manifeste une sensibilité toute particulière, à l'égard de certains poisons, et aussi vis-à-vis de la fatigue. Son intoxication entraîne la paralysie musculaire alors que la fibre nerveuse et la fibre musculaire présentent encore un état normal.

Ceci ne saurait suffire à impliquer que la transmission de

l'influx nerveux relève au niveau de la plaque terminale d'un mécanisme spécial. Le fait que la conduction neuro-musculaire de l'influx est plus vulnérable au niveau de la jonction du nerf au muscle ne suffirait pas à ruiner la conception d'une transmission physique continue. La vague de variation physico-chimique qui se propage le long de la fibre nerveuse pourrait se continuer sans modification de nature le long de la fibre musculaire, sans que la fragilité de la plaque terminale permette de soulever une objection.

*
**

L'idée d'une transmission physique sans solution de continuité de la vague d'excitation du nerf au muscle semble recevoir une confirmation de l'analogie entre l'articulation neuro-musculaire et la synapse de deux neurones.

Dans les deux cas, l'arborisation terminale d'un neurone entre en connexion avec un corps cellulaire étranger.

Dans le cas d'une synapse nerveuse, la réponse provoquée par l'influx, est un nouvel influx nerveux dans l'axone du deuxième neurone, influx qui se révèle en tous points semblable à celui qui est parvenu à la synapse par l'axone du premier neurone.

L'hypothèse d'une conduction sans solution de continuité a pu paraître très forte tant que des faits nouveaux n'ont pas exigé une révision. Et si une telle continuité de conduction est réelle au niveau de la synapse, il n'y a aucune objection à ce que le même processus intervienne au niveau de l'articulation neuro-musculaire.

Mais les phénomènes dont la synapse est le siège soulèvent une remarque.

On sait que toute excitation portée sur un axone, ou sur une fibre musculaire se propage dans les deux sens de part et d'autre du point excité. Mais jamais l'excitation ne franchit une synapse ou une articulation neuro-musculaire que dans un sens, le sens de la conduction normale. Ceci semble impliquer qu'en ces points le mécanisme par lequel l'influx est transmis est irréversible. Donc au niveau de la synapse et de la plaque terminale le mécanisme de transmission de l'influx révèle une certaine particularité.

La nature de cette particularité a fixé l'attention des physiologistes anglais. Sherrington qui est certainement le physiologiste qui a poussé le plus loin l'analyse des actions réflexes affirme comme notion certaine qu'au niveau de la synapse nerveuse le passage de l'influx laisse une modification locale persistante. Adrian, plus récemment, à propos de la transmission de l'influx moteur à un muscle volontaire, dit « qu'une substance excitatrice libérée au niveau des terminaisons nerveuses et détruite en quelques millièmes de seconde, rendrait assez bien compte des propriétés connues des terminaisons nerveuses ».

Je cite ces opinions d'après Dale, parce qu'elles montrent que la notion de transmetteur chimique n'est pas la lubie d'un auteur en quête de gloire, c'est une notion latente depuis quelques années dans l'esprit de tous les physiologistes anglais, une notion qui s'est précisée prudemment, sans hâte, au fur et à mesure que les faits venaient lui enlever le caractère romanesque d'une vue de l'esprit et lui conférer la valeur d'une certitude scientifique.

Mais les faits de transmission chimique au niveau des synapses ganglionnaires et des articulations neuro-musculai-

res des mucles volontaires n'ont été élucidés que tout dernièrement et leur étude est encore en cours.

La connaissance positive des faits de transmission chimique a été acquise en premier lieu dans un autre domaine. C'est à propos de l'innervation sympathique des muscles lisses ou involontaires (comme le cœur) et des glandes qu'ont été établis les premiers faits de transmission chimique.

L'ordre historique est à la fois le plus simple et le plus clair.

Et, en premier lieu, convient-il d'examiner l'apparition de l'idée même de la transmission chimique. On la trouve chez T. R. Elliot en 1904.

Elliot avait constaté le fait aujourd'hui bien connu que l'excitation électrique du sympathique vrai et l'action pharmaco-dynamique de l'adrénaline se manifestent par des effets semblables. Cette similitude l'avait vivement frappé, et lui avait paru très étroite.

Avec Dale, il avait étudié l'action sélective de l'ergotoxine sur l'excitation du sympathique et sur l'action de l'adrénaline et il avait constaté une sélection identique. L'ergotoxine paralyse les fibres sympathiques a effet positif telles que les fibres vaso-constrictives et elle reste sans action sur les fibres inhibitrices telles que les fibres inhibitrices des mouvements de l'intestin. Or, cette action de l'ergotoxine s'exerce de manière identique dans le cas de l'excitation du sympathique et dans celui d'une injection d'adrénaline. Après ergotoxine, une injection d'adrénaline donne une chute de la pression générale.

Elliot mit en avant une explication. Il envisagea cette hypothèse : les fibres sympathiques ne libèreraient-elles pas au

niveau de leurs terminaisons de l'adrénaline, celle-ci se comportant comme le transmetteur et l'agent immédiat de leurs effets ? Cette hypothèse lui paraissait pouvoir rendre compte de l'effet sympathico-mimétique d'une injection d'adrénaline. Lorsque, en effet, on introduit l'adrénaline dans le sang, elle se trouve portée dans toutes les parties de l'organisme ; elle vient donc au contact des éléments cellulaires qui sont normalement innervés par le sympathique et produit sur ces éléments les mêmes effets qu'aurait produits la décharge locale d'adrénaline dans le cas d'un influx nerveux sympathique.

Les expériences d'Elliot eurent une influence certaine sur la physiologie française, mais elles furent très mal comprises et la notion du transmetteur chimique fut complètement méconnue. Je pense que Gley fut à peu près le seul à comprendre que l'école anglaise envisageait des mécanismes locaux et non des mécanismes neuro-humoraux. Gley, dont la grande force était de connaître la valeur des écoles étrangères, avait très bien saisi que la présence d'adrénaline dans le sang devait être interprétée comme un témoignage de l'activité du système nerveux et se refusa, on sait avec quelle obstination mal récompensée, à voir dans l'adrénaline un agent fonctionnel exerçant ses effets par voie humorale. Je m'arrête dans une voie qui m'entraînerait trop loin car le sujet de mon feuilleton n'est pas de déplorer la crise de la physiologie française, mais de rendre compte de la prospérité de l'école anglaise.

Il paraît que les vues d'Elliot reçurent en Angleterre un accueil plutôt sceptique et qu'à peu près seul W. S. Dixon leur fit confiance. Dixon admit volontiers que les nerfs sym-

pathiques exerçaient leurs effets par l'intermédiaire d'un transmetteur chimique : l'adrénaline, et quelques années plus tard, il émit l'opinion que les nerfs parasympathiques devaient, eux aussi, libérer un transmetteur chimique, agent efficient de leurs actions.

Mais quelle substance, connue comme existant dans l'organisme, pouvait jouer ce rôle de transmetteur ? C'est ce que Dixon ne pouvait dire. La seule substance connue présentant des effets parasympathico-mimétiques lorsqu'on l'administrait en injection était la muscarine. Dixon fit une tentative expérimentale pour vérifier si l'excitation du vague ne déterminait pas une libération de muscarine dans le cœur du mammifère. Dans ce dessein, Dixon préleva le cœur d'un chien pendant qu'il était soumis à l'inhibition vagale et il en fit un extrait qu'il purifia et concentra. Or, il constata que cet extrait exerçait sur une préparation de cœur de grenouille en perfusion un effet inhibiteur, une action vagomimétique et que cet effet était supprimé par l'atropine.

Quel était le principe actif de l'extrait préparé par Dixon ? Il serait bien difficile de le dire. On est réduit aux conjectures. On peut penser que l'extrait agissait par la choline qu'il contenait. Mais ce qui n'est pas douteux, c'est que dès 1906 Dixon sur la suggestion d'Elliot avait formulé une conception générale des mécanismes de transmission nerveuse que la suite a complètement vérifiée.

*
**

L'idée de transmetteur chimique est, peut-on dire, en sommeil de cette époque 1906, jusqu'en 1921. C'était une idée

latente dans l'esprit de beaucoup de chercheurs, mais il lui manquait pour se développer sur le terrain physiologique l'aliment de faits nouveaux. Si toutefois le problème physiologique ne fit aucun progrès pendant cette période, les études de Reid Hunt sur les propriétés pharmacodynamiques de l'acétylcholine apportèrent des connaissances sur cette substance qui présentaient une importance capitale pour le développement ultérieur de la question.

Reid Hunt dès 1900 avait entrepris des recherches sur les constituants dépresseurs des glandes surrénales. Comme la quantité de choline contenue dans ses extraits surrénaux était insuffisante pour rendre compte des effets dépresseurs énergiques qu'il observait, Reid Hunt fut amené à formuler l'hypothèse que cette action dépressive pouvait être produite par un dérivé de la choline, beaucoup plus actif que la choline, et instable. En réalité, comme l'action dépressive des extraits surrénaux de Hunt n'était pas supprimée par l'atropine, on peut croire que le principe actif de ces extraits était l'histamine. A l'époque où se placent ces recherches, les propriétés de l'histamine n'étaient pas connues. On ne pouvait donc y penser. C'est vers les dérivés de la choline qu'était orienté l'esprit de Hunt et cela le conduisit à étudier l'action pharmacodynamique de ces dérivés.

Parmi les dérivés de la choline préparée par Taveau qu'étudia Hunt, figurait l'ester acétique ou acétylcholine dont Hunt vérifia qu'elle présente une activité mille fois plus forte que celle de la choline.

Dale croit pouvoir dire que Hunt communiqua ces propriétés de l'acétylcholine à la même réunion physiologique ou Dixon communiquait son expérience sur l'extrait de cœur

arrêté par excitation du pneumogastrique. C'est une coïncidence assez piquante et qui montre bien que le rôle de l'intelligence en physiologie n'est que de relier les faits entre eux.

C'est sept ou huit ans plus tard que Dale fut amené à s'occuper de l'acétylcholine : fortuitement, pourrait-on dire puisqu'il trouve de l'acétylcholine dans un échantillon altéré d'ergot, mais ce hasard rencontrait un esprit préparé.

La présence d'acétylcholine dans l'ergot était la première constatation que cet ester pût être un principe naturel.

Dale constata que l'acétylcholine injectée dans le sang exerce des effets intenses mais extrêmement fugaces. Bien que l'acétylcholine même en dehors de l'organisme soit très instable, la rapidité avec laquelle disparaissent ses effets physiologiques incita Dale à penser que dans le sang elle devait être presque immédiatement détruite par hydrolyse. Sans doute par une estérase qui la dédouble en acide acétique et choline. La choline était comparativement inactive, ceci pouvait expliquer le caractère fugace de l'action de l'acétylcholine. Cette hypothèse fut vérifiée par la suite.

Dale fut frappé de la remarquable fidélité avec laquelle l'acétylcholine reproduit les effets de l'excitation des nerfs parasympathiques. Elle reproduit leur action inhibitrice sur le cœur, les vaisseaux, leur action dynamogénique sur la motricité gastro-intestinale. Ce mimétisme était en tous points comparable à la manière dont l'adrénaline reproduit les effets de l'autre catégorie de nerfs, dite sympathique vraie, du système nerveux autonome.

C'est à ce moment là que Dale dut concevoir le désir de chercher les preuves de l'intervention de l'acétylcholine

comme transmetteur chimique, mais on était en 1914 et le dieu des armées allait mettre les chercheurs en vacances pour un lustre.

Au moment où nous fûmes tous invités chacun dans la mesure de nos moyens, et Dale comme les autres, à sauver la liberté, l'état de la question était le suivant :

On connaissait deux substances présentant une action neuromimétique frappante, l'adrénaline et l'acétylcholine. Toutes deux remarquables par l'intensité de leurs effets, toutes deux ayant des effets extrêmement fugaces en raison sans doute de leur sensibilité à différents ferments de l'organisme. Chacune d'elle reproduisait avec une fidélité étonnante les effets de chacune des deux grandes classes anatomiques de fibres du système nerveux autonome.

Mais une condition distinguait ces deux substances, c'est que l'adrénaline était un principe constituant connu de l'organisme, existant dans les cellules médullaires des capsules surrénales, susceptible de passer dans le sang, et d'y augmenter par sa présence l'effet de l'innervation sympathique vraie, tandis que rien ne permettait de dire qu'il pût exister de l'acétylcholine dans l'organisme comme constituant naturel.

Donc, alors que l'hypothèse d'Elliot sur l'intervention de l'adrénaline dans la transmission de l'influx nerveux sympathique pouvait paraître une vue présentant des garanties de probabilité, l'intuition de Dale demeurait une vue de l'esprit.

De plus, une autre difficulté surgissait du fait que l'action pharmacodynamique de l'acétylcholine ne se borne pas comme celle de la muscarine à une action parasympathicomimétique. Elle n'exerce pas uniquement son action sur les

organes innervés par des terminaisons parasympathiques comme la muscarine. A côté de cette propriété pharmacodynamique que l'on peut appeler son effet muscarine, l'acétylcholine exerce d'autres actions sur le système nerveux.

Il faut, pour déceler ce nouveau mode d'action de l'acétylcholine, supprimer ses effets parasympathicomimétiques par l'atropine. Dans ces conditions on constate qu'une dose plus forte, bien que très faible encore, d'acétylcholine exerce une action stimulante sur les cellules ganglionnaires, comme le fait la nicotine.

Par la suite, devait surgir un autre fait rapprochant l'action de l'acétylcholine de celle de la nicotine : l'action stimulante de l'acétylcholine à l'égard de la contracture du muscle volontaire (muscle normal de certains vertébrés inférieurs et muscle volontaire après section de son nerf moteur chez les mammifères).

Quoi qu'il en soit, dès cette époque, il était nécessaire d'envisager pour l'acétylcholine, à côté de son effet muscarine, un effet d'ordre différent qui devait se préciser ultérieurement, une action pharmacodynamique rapprochant l'acétylcholine de la nicotine et qu'on pouvait appeler son effet nicotine.

Cette complexité d'action de l'acétylcholine était faite pour obscurcir son rôle de transmetteur chimique, surtout à ne le considérer qu'au niveau des terminaisons parasympathiques.

Là-dessus, je l'ai dit, survint la guerre. La question ne devait faire un nouveau pas qu'en 1921 avec les publications d'Otto Lœwi.

Otto Lœwi apporta la démonstration simple, élégante et convaincante que le pneumogastrique produit ses effets sur

le cœur de la grenouille par libération d'une substance inhibitrice. Il montra que cette substance se retrouve dans le liquide de perfusion du cœur dont on excite le pneumogastrique, qu'elle peut être transfusée à un autre cœur et y détermine l'effet de l'excitation vagale.

Comme le remarque Dale, cette expérience est si simple qu'il suffisait pour la faire d'avoir « la grâce du courage scientifique ». Cette grâce du courage scientifique, c'est à mes yeux, l'humilité devant les faits. Chaque fois que nous examinons les entrailles de nos victimes, la matière de toutes les grandes découvertes futures s'offre à nous. Mais quelle est la condition qui réserve la possibilité de voir une chose nouvelle, c'est assurément l'aptitude à renoncer à toutes nos curiosités. Ce sont nos prévisions qui rendent les expériences stériles. Mais il est impossible d'observer sans arrière-pensée ; aussi, pour que l'observation soit féconde, faut-il que l'idée directrice soit si simple qu'elle ne puisse obscurcir la vérité. Il faut que le raisonnement demeure élémentaire pour ne pas fausser la portée des faits. L'expérience d'Otto Lœwi était simple, c'était sa vertu.

Cette vertu n'éveilla aucun écho en France, où le goût de la simplicité était en baisse sensible. Il me semble même me souvenir que les résultats de Lœwi ne furent mentionnés que pour être contestés. Peu importe.

Lœwi ne se borna pas à démontrer la libération d'une substance inhibitrice transmettant les effets du vague au cœur de la grenouille. Il chercha à identifier cette substance, mais les quantités de substance sur lesquelles portaient son étude étaient infimes. Cependant, chaque test essayé révélait une similitude avec l'acétylcholine.

Lœwi constata que l'atropine annulait l'action du transmetteur sur l'automatisme cardiaque, sans empêcher toutefois sa libération par le vague.

Il vit que le transmetteur est rapidement détruit dans le muscle cardiaque et que cette destruction est superposable à l'hydrolyse de l'acétylcholine par une estérase, car si l'on acétyle le résidu inactif, on lui rend toute son activité.

Enfin l'action de l'ésérine vint faire faire un grand pas à la question. L'ésérine, en effet, entrave l'action de l'estérase, elle permet donc la stabilité de l'acétylcholine. Or l'ésérine renforce les effets du transmetteur.

L'hypothèse que l'acétylcholine était le transmetteur de l'influx vagal venait éclairer l'action respective de l'atropine et de l'ésérine sur le vague. L'atropine rend le myocarde insensible à l'acétylcholine, sans empêcher d'ailleurs sa libération. L'ésérine, en stabilisant l'acétylcholine vis-à-vis de l'estérase qui, dans les conditions normales la détruit rapidement, renforce les effets de l'excitation vagale.

Cette protection exercée par l'ésérine vis-à-vis de l'estérase du sang, à l'égard de l'acétylcholine fut bien établie par Engelhard et Matthes dans les laboratoires de Lœwi et de Dale.

L'ésérine, à partir de ce moment, pouvait être considérée comme un détecteur des mécanismes de transmissions chimiques pouvant recourir à l'acétylcholine comme agent. Toutes les fois que l'ésérine se trouve intensifier ou prolonger une action nerveuse, on pouvait y voir une raison de penser que le transmetteur était un ester instable de la choline.

Dale a récemment proposé pour les transmissions assurées par l'acétylcholine la dénomination de « transmissions cho-

linergiques ». Dès cette époque, l'ésérine put être considérée comme un agent permettant d'identifier les transmissions cholinergiques.

Mais il a fallu arriver à ces dernières années pour que l'existence de telles transmissions cholinergiques soit démontrée. On n'avait encore aucune preuve formelle de l'existence de l'acétylcholine comme principe premier constituant naturel de l'organisme.

Dans le même temps et sous l'impulsion de l'expérience de Lœwi, la notion de transmissions nerveuses opérées par l'adrénaline avait été prouvée par Cannon et son école d'Harvard. C'est pourquoi Dale, dans l'exposé de ses travaux (que je suis pas à pas) ouvre ici une parenthèse sur la transmission des effets sympathiques. C'est cette transmission qu'il dénomme « adrénergique » parce que l'adrénaline en est l'agent, pour la différencier des transmissions cholinergiques à l'étude desquelles il s'est attaché.

*
**

On sait que le vague de la grenouille contient à côté des fibres inhibitrices de l'automatisme cardiaque des fibres accélératrices issues de la chaîne sympathique, et que dans certains cas ces fibres accélératrices peuvent devenir fonctionnellement prépondérantes, en sorte que l'excitation du tronc vagal détermine alors une accélération et une intensification des battements cardiaques au lieu de l'action d'arrêt habituelle. Or, Lœwi a constaté que lorsque l'excitation du vague exerce une influence dynamogénique sur le rythme cardiaque, les propriétés du liquide de perfusion cardiaque sont inver-

sées. Ce liquide de perfusion ne possède plus un pouvoir modérateur à l'égard de l'automatisme cardiaque, mais, au contraire, si on le perfuse à un autre cœur, il détermine chez celui-ci un effet accélérateur adrénalinomimétique. Voilà donc une confirmation expérimentale directe des vues d'Elliot sur l'identité du mécanisme d'action de l'adrénaline et des nerfs sympathiques.

Le nerf sympathique lorsqu'il dirige un influx sur le cœur libère une substance dont l'action sur l'automatisme cardiaque est identique à celle de l'adrénaline administrée en perfusion. Ceci donne une grande probabilité à l'hypothèse que l'influx sympathique est transmis au muscle cardiaque par libération d'adrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques dans le myocarde.

Cette démonstration des transmissions adrénergiques a été complètement confirmée et singulièrement élargie par les travaux du laboratoire d'Harvard.

Cannon a vérifié que chez un chat surrénalectomisé (en dehors donc de la possibilité d'une sécrétion interne d'adrénaline par la surrénale) l'excitation de la chaîne inférieure du sympathique libère un principe qui passe dans le sang, principe qui, par transport humoral, détermine les effets de la stimulation sympathique dans d'autres organes (Cannon et Bacq). Ce principe à propriétés sympathico-mimétiques est libéré en quantité particulièrement notable au niveau des terminaisons sympathiques qui se distribuent aux muscles pilomoteurs.

Voici donc une nouvelle confirmation de l'hypothèse d'Elliot.

II

J'exposais dans mon dernier feuilleton comment les expériences de Loewi et de Cannon étaient venues confirmer l'hypothèse d'Elliot que l'influx des fibres sympathiques détermine au niveau de la terminaison des fibres la libération d'un transmetteur chimique : l'adrénaline.

Et il importe ici de bien souligner que l'intervention de l'adrénaline dans ce que l'on pourrait appeler les effets Elliot n'a rien de commun avec aucun des mécanismes humoraux dans lesquels on a fait intervenir l'adrénaline comme hormone sécrétée par les capsules surrénales.

Voilà, en effet, deux phénomènes d'adrénalino-mimétisme dépendant uniquement de l'influx nerveux dans une fibre sympathique. Cette libération d'un principe doué des propriétés pharmacodynamiques de l'adrénaline se produit dans un cœur en perfusion, dans le premier cas, et dans le second chez un animal surrénalectomisé. Il ne saurait donc être question d'une fonction endocrine de la surrénale ni d'un mécanisme humoral quelconque. Le principe sympathicomimétique ou adrénalinomimétique est libéré sur place au niveau de la terminaison nerveuse et son passage dans le sang n'est que la conséquence du fonctionnement nerveux.

Si l'on veut bien rapprocher ces réflexions du fait que les substances qui jouent le rôle de transmetteurs : acétylcholine ou adrénaline sont très rapidement détruites après leur arrivée dans le sang, on mesurera la portée du coup dont la

découverte des transmetteurs chimiques est venue frapper l'hypothèse des mécanismes neuro-humoraux dans les conditions du fonctionnement normal.

Cannon, usant d'extrême réserve, pour écarter toute hypothèse non rigoureusement prouvée sur l'identité de l'adrénaline et du principe libéré par les terminaisons sympathiques, a dénommé ce principe sympathine.

Bacq, de Liège, qui, après avoir travaillé à Harvard, s'est attaché à démontrer l'identité du transmetteur adrénergique avec l'adrénaline, a soumis la sympathine à un très grand nombre de tests dans une longue série d'expériences dont il résulte que l'identité est indéniable si l'on n'apporte dans la question un esprit de ratiocination. C'est un problème résolu.

Le transmetteur adrénergique soulève cependant certaines obscurités relatives à son mécanisme d'action. La sympathine, lorsque du lieu de sa libération elle passe dans le sang, n'est apte à exercer qu'un sympathicomimétisme partiel portant soit sur les effets dynamogéniques, soit sur les effets inhibiteurs du sympathique, mais ne reproduisant pas les effets dynamogéniques et inhibiteurs simultanément. Cette observation récente de Cannon et Rosenblueth fait actuellement l'objet des investigations de l'école d'Harvard.

Je ferme ici la parenthèse ouverte pour exposer le retentissement de la découverte de Loewi dans l'ordre des transmissions adrénergiques et je reviens au transmetteur cholinergique dont l'identification avec l'acétylcholine découlait comme conclusion de probabilité, mais uniquement de probabilité, de la même expérience de Loewi.

Pour une expérience passée à peu près inaperçue, restée en tout cas sans écho chez nous, on peut dire que cette ex-

périence de Loewi a fait couler de l'encre, et de la bonne encre dans les laboratoires de langue anglaise.

Revenons donc au transmetteur cholinergique. Si la substance vagale de Loewi, ainsi d'ailleurs que celle libérée par d'autres effets parasympathiques que l'action du vague sur le cœur se révélait douée d'un certain nombre de propriétés de l'acétylcholine, il n'en restait pas moins qu'on ne possédait aucune preuve qu'il existât de l'acétylcholine dans l'organisme.

Cette objection considérable fut en grande partie levée lorsque Dale, en 1929, avec Dudley, fut amené accidentellement, dit-il (les Anglais devraient bien nous donner la recette de ces accidents heureux) à découvrir dans la rate du bœuf et du cheval des quantités notables d'acétylcholine qu'il isola et identifia. Je suppose que cette découverte, pour fortuite qu'elle fût, eut vite fait de détourner Dale de l'objet initial de sa recherche. C'est un accident qui n'a pas dû le laisser désemparé.

A la suite de la découverte de la présence de l'acétylcholine dans la rate, Bischoff, Grab et Kapfhammer en ont trouvé dans presque tous les parenchymes, en plus grande quantité que dans la rate. Dale, pour sa part, n'a pas vérifié les résultats de ces auteurs. Dans le placenta humain seul il a trouvé l'acétylcholine en aussi forte proportion que dans la rate du bœuf et du cheval. Cette forte teneur de la rate et du placenta en acétylcholine apparaît très mystérieuse. Il est impossible, en effet, de relier ce fait à l'exercice d'aucune fonction connue.

Je ne puis m'empêcher de rapprocher cette richesse de la rate en acétylcholine de la richesse des surrénales en adré-

naline qui, à tout prendre, est presque aussi mystérieuse encore. Dans les transmissions adrénergiques, nous l'avons vu, l'adrénaline des capsules surrénales n'a pas plus de part que n'en a l'acétylcholine de la rate dans les transmissions cholinergiques et je frémis à l'idée que si le « hasard » qui favorisa Dale était tombé sur un esprit inventif, la physiologie se serait peut-être enrichie d'une théorie faisant de la rate une annexe du système nerveux pourvue de tous les perfectionnements neurohumoraux que sait découvrir la technique moderne quand elle est animée par un enthousiasme juvénile.

Dale, en somme, a été bien servi par le hasard, mais il ne l'a pas été moins par le flegme britannique qui lui fait déclarer : « Nous devons tranquillement attendre que la raison de la présence d'acétylcholine dans ces organes nous soit un jour révélée. » Mais l'intérêt de savoir que l'acétylcholine existe comme principe constituant naturel dans l'organisme des mammifères lève tout obstacle pour admettre que l'ester de la choline qui joue le rôle de transmetteur des effets parasympathiques soit l'acétylcholine.

*
**

Nous avons vu que Dale avait été entraîné à rechercher dans l'acétylcholine le transmetteur chimique des nerfs parasympathiques en raison du parasympathicomimétisme pharmacodynamique de l'acétylcholine. Mais une difficulté surgit du fait que ce mimétisme est en défaut sur un point. L'action de l'atropine n'exerce pas les mêmes effets sélectifs sur l'excitation du parasympathique et sur l'action pharmacodynamique de l'acétylcholine. Il y a des effets de l'excitation du

parasympathique, comme l'action du vague sur l'intestin, ou l'action vasodilatatrice générale qui résistent à l'atropine alors que l'action modératrice du rythme cardiaque est supprimée par l'atropine.

Or, à l'égard de l'acétylcholine, qui en injection ou en application locale exerce tous ces effets du parasympathique, l'atropine n'en respecte aucun.

Dale et Gaddum, devant cette difficulté, soulignent que les effets d'excitation nerveuse parasympathique respectés par l'atropine, sont des effets favorisés par l'ésérine. Nous avons vu que la propriété de l'ésérine est d'empêcher la dissociation des esters de la choline. Ceci doit incliner à penser que les effets d'excitation nerveuse parasympathique cités (qui rentrent dans la catégorie des effets-muscarine) sont bien transmis par un dérivé labile de la choline. Puisque d'autre part les effets-muscarine de tous les esters de la choline en injection sont sujets à être abolis par l'atropine, la résistance des actions nerveuses correspondantes doit réclamer une autre explication.

S'il fallait rejeter l'identification du transmetteur chimique de l'influx parasympathique avec l'acétylcholine, il n'y aurait aucune raison de penser à aucun autre ester de la choline.

Or, l'effet renforçant l'ésérine sur l'excitation du nerf montre bien qu'il s'agit d'un dérivé labile de la choline. Comme explication de l'anomalie résultant des propriétés de l'atropine, Dale suggère celle-ci : L'influx nerveux qui utilise le transmetteur acétylcholine le libère dans une proximité si immédiate des éléments cellulaires réagissants que l'atropine introduite dans la circulation ne peut entraver son effet d'excitation. L'acétylcholine libérée sur le lieu même où elle doit

agir a exercé ses effets avant que l'atropine ait pu les entraver. Au contraire, lorsque l'acétylcholine est injectée dans la circulation, elle n'est plus, vis-à-vis de l'atropine, dans une situation favorisée pour atteindre le lieu de la jonction entre les fibres parasympathiques et les éléments cellulaires réagissants, où s'exerceraient ses propriétés pharmacodynamiques. Les effets sont donc supprimés.

*
**

La seule preuve qui pourrait mettre hors de discussion l'intervention de l'acétylcholine comme agent de transmissions cholinergiques serait de recueillir de cet agent une quantité suffisante pour pouvoir procéder à son identification chimique. Il n'est pas interdit d'espérer cette preuve, mais il serait peut-être vain de l'attendre. A défaut de cette preuve irréfragable, il est en effet possible de se faire une conviction. Les faibles quantités de substance active que fournit l'expérience permettent de prendre des tests physiologiques susceptibles de nous renseigner sur sa nature chimique.

On peut montrer que le transmetteur est un ester instable de la choline, rapidement détruit dans un milieu franchement alcalin même à la température ordinaire. On peut montrer qu'il est rapidement détruit par une estérase du sang, que les Stedman ont démontré être une enzyme spécifique pour les esters de la choline, mais qu'il est protégé contre l'action de ce ferment par une petite dose d'ésérine.

On peut doser l'activité de ce transmetteur par l'intensité de ses effets physiologiques, tels que l'action vaso-dilatatrice

sur le lapin et le chat, l'action inhibitrice sur le cœur de la grenouille ou l'oreillette du lapin, l'action contracturante sur le muscle volontaire de la grenouille, et sur le muscle pariétal de la sangsue, préalablement sensibilisé à l'ésérine. L'intensité de ces effets peut être chiffrée en acétylcholine par comparaison avec des solutions titrées.

La réaction du muscle de sangsue sensibilisé à l'ésérine apportée d'Allemagne dans le laboratoire de Dale par Felberg est actuellement le test le plus délicat pour les plus faibles quantités d'acétylcholine dans le sang.

Comme l'acétylcholine est le seul ester de la choline dont la présence ait été reconnue dans l'organisme, lorsqu'on a constaté avec tous ces tests l'identité d'action de la solution contenant le transmetteur avec une solution d'acétylcholine du titre déterminé, il n'y a pas à douter que l'on soit en présence d'acétylcholine au titre de la solution témoin.

Voici un exemple. Dale et Felberg recueillent le liquide de perfusion d'un estomac pendant l'excitation des vagues. C'est toujours l'expérience de Loewi. On se souvient que l'action parasympathique du vague sur la motricité intestinale est une des actions parasympathiques qui résistent à l'atropine. J'ai déjà signalé l'importance de ce fait. Il crée une diffficulté pour admettre le rôle de l'acétylcholine comme agent de transmission de l'action dynamogénique du vague sur l'estomac, car l'acétylcholine injectée, elle, nous l'avons vu, est neutralisée dans son action, par l'atropine.

Cependant, dans leur liquide de perfusion, Dale et Felberg obtiennent le transmetteur libéré. Quel est-il ? Ce transmetteur soumis à tous les tests énumérés se comporte exactement comme l'acétylcholine. Ira-t-on supposer que ce transmet-

teur est un autre ester de la choline dont on n'a pas le moindre indice qu'il existe dans l'organisme ?

Le bon sens commande d'admettre que c'est l'acétylcholine qui est en jeu.

L'expérience de Dale et Felberg a consisté en une perfusion de l'estomac seul, mais il est probable que le mécanisme d'action du vague sur la fibre musculaire du tube digestif ne change pas lorsqu'on passe de l'estomac à l'intestin. On peut admettre que l'action motrice du vague sur l'appareil moteur gastro-intestinal s'exerce par une liaison cholinergique.

Cette démonstration directe de la nature cholinergique de l'action du para-sympathique sur l'estomac faite par Felberg et Dale oblige à reconnaître vraie l'explication donnée par Dale de la résistance à l'atropine du vague intestinal. Si l'atropine dont on sait par l'expérience de Loewi qu'elle n'empêche pas la libération du transmetteur chimique vagal, mais qu'elle empêche son action sur la fibre musculaire cardiaque, respecte l'acétylcholine comme transmetteur du vague intestinal alors qu'elle entrave l'action de l'acétylcholine injectée dans le sang, c'est que l'acétylcholine libérée *in situ* par le parasympathique atteint la fibre musculaire intestinale de plus près et plus vite que l'acétylcholine qui emprunte la voie sanguine. Il est bien évident que l'acétylcholine injectée dans le sang, comme et en même temps que l'atropine, n'exercera jamais d'effet moteur sur la fibre intestinale, car elle ne dispose, vis-à-vis de l'atropine, d'aucun avantage pour atteindre la fibre musculaire. Au contraire l'acétylcholine libérée par la terminaison nerveuse au contact immédiat de la fibre musculaire est dans une position avantagée vis-à-

vis de tout agent qui neutraliserait son action, si cet agent se trouve dans le sang circulant, c'est-à-dire à la distance du capillaire le plus rapproché et ne peut atteindre l'élément n'agissant que dans les délais de la diffusion des liquides interstitiels.

Si logique que semble ce point de vue Dale estime que son éclaircissement rigoureux exigera de nouvelles expériences.

***

L'acétylcholine, ceci résulte des faits que nous venons de décrire, est le transmetteur des effets parasympathiques périphériques. Ceux que l'on pourrait appeler les effets muscarinés puisqu'ils sont reproduits par l'action pharmacodynamique de la muscarine. L'adrénaline s'est révélée le transmetteur des effets sympathiques vrais.

Cette correspondance des appareils anatomiques nerveux, sympathique vrai et parasympathique avec les modes de transmission adrénergique et cholinergique respectivement n'est pas générale. Elle comporte des exceptions. Nous allons voir que certains nerfs qui appartiennent, anatomiquement, au sympathique vrai usent de la transmission cholinergique.

Ces exceptions entraînent le besoin d'user, pour désigner les nerfs, d'une qualification en rapport avec leurs caractéristiques fonctionnelles sans tenir aucun compte de leur origine anatomique. C'est pour répondre à ce besoin que Dale, en 1933, a proposé les termes de nerfs adrénergiques et cholinergiques, dénomination dont j'ai usé déjà par anticipation pour la clarté de mon exposé.

L'exception la plus nette est offerte par les nerfs sudoraux. Formés de fibres nerveuses issues des cellules ganglion-

naires de la chaîne sympathique, ils sont cependant cholinergiques.

Il y a longtemps que la particularité des fibres sympathiques sudorales a fixé l'attention des chercheurs. Langley (1901) et Elliot (1905) avaient noté l'anomalie qui réside dans le fait que l'adrénaline ne déclanche pas la sécrétion sudorale sur la patte du chat ou la main de l'homme bien que l'innervation de ces glandes soit assurée par des fibres émanant du sympathique vrai. L'anomalie pharmacodynamique présentée par les glandes du chat ressortit encore plus clairement quand on vit que ne réagissant pas ou très mal à l'adrénaline, ces glandes répondent par une sécrétion profuse à l'injection de pilocarpine ou d'acétylcholine. De plus, la sécrétion des glandes sudorales est tarie par l'atropine et n'est nullement troublée par l'ergotoxine qui est pourtant un paralysant du sympathique vrai.

Il est facile de comprendre aujourd'hui que l'anomalie représentée par le cas des nerfs sudoraux serait levée s'il était prouvé que les fibres sympathiques vraies au point de vue anatomique qui jouent le rôle de nerfs sécrétoires à l'égard de ces glandes, sont des fibres cholinergiques et nullement adrénergiques. Et c'est ce qu'ont prouvé Dale et Felberg.

Ces auteurs perfusent une patte de chat avec du sérum de Locke faiblement ésériné. Aussitôt qu'ils excitent les nerfs sympathiques du pied, une sueur profuse se produit, et l'acétylcholine manifeste sa présence dans le liquide de perfusion. Cette acétylcholine disparaît si on laisse la patte au repos et réapparaît par une nouvelle excitation. L'acétylcholine ainsi libérée provient bien d'une libération déclanchée au

point de terminaison de la fibre nerveuse au voisinage de la glande. L'expérience suivante le prouve. Les glandes sudoripares de la patte du chat sont localisées en des points où la peau est dépourvue de poil, et le panicule adipeux de la peau en ces points pourvus de glandes sudoripares peut être isolé par un pincement et une ligature. Si on exclut ainsi les glandes sudoripares de la perfusion, le liquide de perfusion ne contiendra plus d'acétylcholine lorsqu'on excitera les nerfs sympathiques de la patte.

Il est impossible de réaliser sur l'homme une expérience comparable, mais le fait que la sécrétion des glandes sudoripares de l'homme est indifférente à l'adrénaline, répond par une sécrétion à la pilocarpine et se trouve paralysée par l'atropine suffit à établir le caractère cholinergique des nerfs sudoraux de l'homme.

Il n'en est pas de même dans toutes les espèces. Les nerfs sudoraux du cheval, par exemple, sont adrénergiques.

Un autre effet de l'excitation des nerfs sympathiques, qui n'est pas reproduit par l'adrénaline, est la vasodilatation de la muqueuse buccale du chien, décrite il y a longtemps par Dastre et Morat (1880). Dastre et Morat montrèrent que l'excitation du sympathique cervical sur le chien détermine des phénomènes opposés de vasoconstriction et de vasodilatation dans des territoires voisins de la face. La muqueuse buccale, en particulier, présente de la vasodilatation sur la face interne des joues. Quelques années plus tard, Rogowicz (1885) a montré que si les muscles de la joue sont énervés par section de leurs nerfs moteurs, l'excitation du sympathique cervical pratiquée dans les mêmes conditions que Dastre et Morat, entraîne non seulement la vasodilata-

tion de la muqueuse buccale, mais en même temps de la contracture des muscles de la joue.

Ce phénomène de contracture musculaire ne pouvait alors être expliqué. On peut aujourd'hui le comprendre à la lumière des expériences récentes (1930) de Dale et Gaddum.

Dale et Gaddum ont en effet constaté que dans certaines actions vasodilatatrices la diffusion de l'acétylcholine libérée comme transmetteur peut atteindre des muscles volontaires voisins et déterminer sa contracture si ces muscles ont été préalablement sensibilisés. Euler et Gaddum (1931) ont repris directement les expériences de Rogowicz et ont été amenés à conclure que le phénomène de contracture était dû à la présence dans la chaîne sympathique cervicale de fibres cholinergiques, bien qu'anatomiquement sympathiques. Ces fibres cholinergiques libèrent par le passage de l'influx de l'acétylcholine et celle-ci exerce sur les muscles sensibilisés par section du nerf moteur son action contracturante.

Nous verrons plus loin que cette action de l'acétylcholine sur le muscle volontaire est un aspect des propriétés de l'acétylcholine, qui ne rentre pas dans les effets muscarine qui nous ont occupés jusqu'à présent.

J'ai eu déjà l'occasion de signaler cet aspect des propriétés de l'acétylcholine, qui la rapproche de la nicotine.

Un effet de contracture analogue au précédent sur les muscles volontaires après section de leurs nerfs moteurs avait été observé par Sherrington sur les muscles de la patte postérieure. Dale et Gaddum étudiant le phénomène de Sherrington (1930) avaient conclu que la contracture pouvait être due à une libération d'acétylcholine. L'excitation déclancherait une vasodilatation antidromique déterminée par

l'influx dans les branches latérales des fibres sensitives se distribuant aux petites artères. Cette vasodilatation serait cholinergique. C'était à la fois l'explication de la contracture et celle du mécanisme de la vasodilatation antidromique. Mais des expériences plus récentes de Hinsey et Cutting (1933) ont prouvé que le phénomène de Sherrington est indépendant du réflexe vasodilatateur antidromique. Ce sont en effet des fibres sympathiques vraies, à transmission cholinergique, rejoignant le plexus sciatique par les rameaux gris qui sont en jeu et nullement les fibres sensibles, ni la conduction antidromique.

Le phénomène de Sherrington a donc conduit à découvrir un nouveau groupe de fibres sympathiques vraies à transmission cholinergique, nouvelle exception à rapprocher des fibres sympathiques sécrétoires pour les glandes sudoripares.

Quant à la preuve du mécanisme cholinergique du réflexe vasodilatateur antidromique, c'est une question qui reste en suspens.

*
**

Les observations de Rogowicz et de Sherrington sur la contracture des muscles volontaires dans certaines conditions expérimentales nous ont conduit à envisager les effets de l'acétylcholine auxquels il a été déjà fait allusion et qui retiendront maintenant notre examen. Nous avons vu plus haut que, en dehors de son action, au niveau des terminaisons parasympathiques sur les muscles lisses et la cellule glandulaire, action comparable à celle de la muscarine et que l'on peut pour cette raison appeler effet-muscarine de l'acétylcho-

line, l'acétylcholine présente une autre action qui se manifeste lorsque son effet-muscarine est entravé par l'atropine et que cette autre action consiste dans une action contracturante, pseudo-motrice sur le muscle et une action excitante sur les fibres post-ganglionnaires s'exerçant au niveau des synapses ganglionnaires. Cette deuxième face de l'activité pharmacodynamique de l'acétylcholine la rapproche de la nicotine et pour cette raison mérite la désignation d'effet nicotine de l'acétylcholine. Cet effet nicotine de l'acétylcholine offre à considérer deux ordres d'actions assez distincts : l'action de l'acétylcholine sur les synapses ganglionnaires et son action sur le muscle volontaire.

L'intérêt de chacun de ces modes d'action est facile à saisir. Tout ce que l'on sait sur le rôle prouvé de l'acétylcholine comme transmetteur de l'influx nerveux sur la fibre musculaire lisse et sur la cellule glandulaire oblige à examiner le rôle possible de l'acétylcholine comme transmetteur de l'influx au niveau des synapses ganglionnaires et de la fonction neuromusculaire.

Ceci fera l'objet de mon prochain feuilleton.

III

J'en étais venu au rôle de l'acétylcholine comme transmetteur chimique au niveau des synapses ganglionnaires et dans l'innervation du muscle volontaire.

Examinons d'abord les faits relatifs à la transmission de l'influx au niveau de la synapse ganglionnaire.

En 1925, Witanowski avait démontré la présence d'une substance ressemblant à l'acétylcholine dans les extraits des ganglions sympathiques. Chang et Gaddum (1933) ont confirmé ce fait en usant de tous les tests dont on dispose aujourd'hui pour identifier l'acétylcholine.

Kibjakow (1893) a publié des expériences dans lesquelles il perfuse artificiellement le ganglion cervical supérieur du chat. Il constate que lorsque la fibre préganglionnaire est excitée, lorsque, par conséquent, l'influx traverse la synapse, et que le passage de l'influx dans la fibre post-ganglionnaire se manifeste par la contraction de la membrane nictitante, au moment même du passage de l'influx à travers la synapse, une substance apparaît dans le liquide de perfusion dont la présence se manifeste par une action excitante sur le ganglion cervical supérieur d'un autre chat. Lorsque l'on réinjecte le liquide de perfusion, il détermine, en effet, la contraction de la membrane nictitante.

Cette expérience de Kibjakow montre bien que le passage de l'influx à travers la synapse ganglionnaire s'accompagne de la libération d'une substance susceptible de jouer le rôle de transmetteur.

L'influx nerveux est-il transmis au niveau de la synapse par ce transmetteur ? Il est au moins permis de le supposer.

En tous cas, la nature de la substance libérée au niveau de la synapse ganglionnaire a été éclaircie par Chang et Gaddum. La subtance libérée au niveau du ganglion cervical supérieur dans l'expérience de Kibjalow est de l'acétylcholine.

La transmission cholinergique de l'influx au niveau de la synapse ganglionnaire est corroborée par les observations

relatives à la transmission des influx nerveux à la médullaire surrénale. On sait, en effet, que la cellule médullaire surrénale par son origine et ses caractères est équivalente aux cellules ganglionnaires sympathiques.

Feldberg et Minz ont vu que, lorsqu'on excite les filets splanchniques qui se distribuent à la glande surrénale, l'acétylcholine apparaît dans le sang de la veine surrénale à la condition d'empêcher sa destruction par l'ésérine. L'acétylcholine est le transmetteur qui agit sur la cellule médullaire surrénale pour déclencher sa sécrétion d'adrénaline. Si l'on considère la cellule médullaire surrénale comme équivalente à une cellule ganglionnaire, la fibre splanchnique doit elle-même être considérée comme une fibre préganglionnaire et le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur rentre ici dans le cadre des effets-nicotine.

Cette analogie a incité Feldberg et Gaddum (1933) à rechercher le test direct d'une transmission de l'influx nerveux à travers la synapse due à la libération de l'acétylcholine.

Feldberg et Gaddum ont utilisé la technique de Kibjakow pour perfuser le ganglion cervical supérieur et ils ont pris la contradiction de la membrane nictitante comme test de l'excitation de la fibre post-ganglionnaire. Si la perfusion du ganglion est faite avec du sérum de Locke pur l'excitation de la fibre préganglionnaire se montre négative, mais si le Locke est très légèrement ésériné, une substance active apparaît dans le liquide de perfusion toutes les fois que la fibre préganglionnaire est excitée et seulement alors. Or, cette substance active, grâce à tous les tests énumérés, correspond exactement par toutes ses propriétés à l'acétylcholine.

Ces faits établissent avec une grande probabilité que la transmission de l'influx au niveau de la synapse relève d'un mécanisme cholinergique. Dale considère cependant que cette transmission soulève encore bien des difficultés et réclame de nouvelles preuves.

Ce qui est établi, c'est que au moment du passage de l'influx nerveux à travers la synapse, de l'acétylcholine est libérée et que la quantité d'acétylcholine libérée est suffisante pour exciter le neurone ganglionnaire et lancer un influx dans la fibre post-ganglionnaire. On peut donc dire que rien ne s'oppose à admettre que la quantité d'acétylcholine libérée au niveau de la synapse ne représente l'agent auquel recourt le système nerveux pour exciter les neurones ganglionnaires dans le sens de leur seule activité connue : l'émission d'un influx dans la fibre post-ganglionnaire, en réponse et comme suite à celui qui est venu de la fibre préganglionnaire.

Ce mode de transmission implique des conditions dont la vérification expérimentale se poursuit dans le laboratoire de Dale.

Les expérimentations récentes (Bishop et Heinbecker 1932, Brown 1934, Eccles 1934) ont montré qu'un influx isolé dans la fibre préganglionnaire produit un influx isolé dans la fibre post-ganglionnaire et que le temps de transmission à travers la synapse est très court. Cette rapidité paraît au premier abord surprenante dans l'hypothèse d'une transmission chimique. La condition d'un mécanisme de transmission chimique est que chaque influx détermine une décharge d'acétylcholine dans le voisinage immédiat de la cellule ganglionnaire, en quantité infime, suffisante toutefois pour

déterminer l'influx post-ganglionnaire, et que cette acétylcholine soit presque aussitôt détruite que formée. Toutes choses qui n'ont rien d'invraisemblable en soi, mais qui justifient la recherche sans trêve de preuves nouvelles de la réalité de ce mécanisme. L'activité du laboratoire de Dale est orientée vers la poursuite des confirmations souhaitables.

Il me reste à rapporter ce que l'on sait du deuxième mode d'effet nicotine de l'acétylcholine, l'effet nicotine pseudo-moteur ou action contracturante sur le muscle volontaire.

L'effet nicotine de l'acétylcholine sur le muscle volontaire réunit les faits plasmacodynamiques qu'il est encore le plus malaisé d'interpréter au point de vue de la transmission de l'influx dans les conditions du fonctionnement normal.

Nous avons vu que le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur chimique au niveau de certaines terminaisons nerveuses sympathiques et des terminaisons para-sympathiques ne saurait plus faire aucun doute. Son rôle dans la transmission au niveau des synapses ganglionnaires plus récemment connu paraît également devoir se confirmer. En ce qui concerne la transmission de l'influx moteur au muscle volontaire, la question est moins avancée.

La notion que la contraction volontaire pourrait être transmise au muscle par un excitant chimique libéré au niveau des terminaisons, Dale déclare en avoir eu des suggestions indirectes depuis très longtemps, et c'est la voie dans laquelle il dirige actuellement son investigation.

Un élément de suggestion réside dans le rapprochement entre l'effet-muscarine de l'acétylcholine sur les fibres lisses

et son effet nicotine pseudo-moteur sur les muscles volontaires à nerf moteur sectionné. La démarcation n'est pas aussi tranchée entre le muscle lisse et le muscle strié que les nécessités de l'analyse physiologique n'entraînent à l'admettre ordinairement. L'innervation respective de la fibre striée et de la fibre lisse n'est pas toujours distincte. Par exemple, dans l'intestin de la tanche on trouve côte à côte une tunique musculaire lisse et une tunique musculaire striée qui sont toutes deux innervées par le vague.

L'acétylcholine exerce un effet positif sur les deux tuniques, la tunique striée répond par une contraction brève énergique, la tunique lisse répond par une augmentation prolongée du tonus et une accélération de son rythme propre. Or, ces deux effets se différencient vis-à-vis des poisons, l'un, l'effet sur le muscle strié est supprimé par le curare, tandis que l'effet sur la tunique lisse est supprimé par la l'atropine (Mehes et Wolsky 1932). Donc le premier est un effet-nicotine, le deuxième un effet-muscarine.

Sans doute l'expérience de Mehes et Wolsky est-elle purement pharmacodynamique, mais comme il est permis de considérer que l'action du vague sur la tunique lisse relève d'un mécanisme cholinergique, il est suggestif de constater que le même transmetteur pourrait très bien expliquer le mécanisme d'action du vague sur la tunique striée.

Ce dualisme d'action de l'acétylcholine sur la fibre lisse et sur la fibre striée et la suppression respective de ces actions par l'atropine pour l'effet-muscarine sur le muscle lisse et par le curare pour l'effet-nicotine sur le muscle strié, se retrouvent dnas les effets qu'elle exerce sur le muscle constricteur de la pupille non strié des mammifères.

On peut donc inscrire à l'actif de l'acétylcholine un pouvoir contractile à l'égard de certains muscles striés des vertébrés inférieurs.

Sur les muscles striés des mammifères, l'acétylcholine, nous l'avons vu, exerce une action contracturante après dégénération de leurs nerfs moteurs.

Or, le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur chimique de l'influx moteur au muscle volontaire représente la pointe la plus avancée des investigations de Dale.

Quel est l'état de la question ?

L'existence d'acétylcholine dans le sang efférent du muscle volontaire quand on excite son nerf moteur est un fait vérifié par de nombreux auteurs. Hess 1923, Shimidzu 1926, Brinkman 1924-1925, Plattner 1932.

Mais ceci ne saurait suffire à prouver une libération d'acétylcholine au niveau de la jonction du nerf moteur à la fibre volontaire, car l'excitation du nerf moteur est complexe : elle intéresse en mème temps que les fibres motrices, des fibres sympathiques et des fibres sensitives, celles-ci pouvant donner lieu à des phénomènes antidromiques. Rien donc n'indique irréfutablement que l'acétylcholine libérée dans le muscle dont on excite le nerf moteur soit en rapport direct avec l'influx moteur volontaire.

Il faut, pour prouver ce rôle, une démonstration directe comme celle qui a été donnée du rôle de l'acétylcholine comme transmetteur au niveau des sypnapses ganglionnaires.

Les quelques expériences déjà faites par Dale et Feldberg dans cette voie sont favorables à la transmission cholinergique de l'influx moteur volontaire. Voici ces expériences :

Le nerf hypoglosse est uniquement constitué par des

fibres motrices pour la langue auxquelles se mêlent seulement quelques fibres sympathiques. Mais ces fibres sympathiques, on peut provoquer leur dégénérescence par extirpation du ganglion cervical supérieur. Il est donc possible de réaliser avec l'hypoglosse (chez le chat) un système nerf moteur-muscle volontaire à l'exclusion de tout autre élément.

On perfuse la langue du chat dont le nerf hypoglosse a été ainsi préparé avec du Locke contenant une petite quantité d'ésérine. Si l'on provoque les contractions de la langue par excitation du nerf hypoglosse dans ces conditions, le liquide de perfusion contient de l'acétylcholine toutes les fois que l'on pratique l'excitation. Elle disparaît lorsqu'on cesse l'excitation et reparaît si on la reprend.

Il semble bien que dans cette expérience, la libération d'acétycholine dépend du passage de l'influx au niveau de l'articulation neuro-musculaire.

Plus récemment, un résultat superposable a été obtenu en excitant les muscles de la patte postérieure au niveau des racines rachidiennes antérieures après extirpation de la chaîne lombaire sympathique. Ici encore, on se trouve en présence d'une préparation neuro-musculaire purement motrice.

Ces expériences semblent un acheminement vers la preuve.

Il y a cependant encore un mais.

Les mucles squelettiques ou volontaires répondent bien à l'acétylcholine par un phénomène de contraction. Nous l'avons vu pour le muscle énervé, nous venons de le voir pour le muscle volontaire normal et ils répondent à l'acétylcholine, soit en injection, soit en application locale à la

surface du muscle, mais tant le muscle énervé que le muscle normal répondent à l'acétylcholine non par des secousses, mais par une contracture légère et prolongée.

Si donc nous savons que l'articulation neuro-musculaire est le siège d'une libération d'acétylcholine au moment du passage de l'influx, rien ne nous autorise encore à affirmer que l'acétylcholine soit l'agent qui déclanche la contraction du muscle volontaire avec tous les caractères physiologiques que nous lui connaissons.

Dale fait justement observer qu'il n'y a aucune raison de s'attendre à ce que l'acétylcholine que l'on applique en badigeonnage sur le muscle, et qui doit agir sur les fibres musculaires par diffusion, à partir de la surface, ou celle que l'on injecte dans les vaisseaux qui doit agir par passage dans les liquides interstitiels produise des effets comparables à ceux qui peuvent résulter de sa libération soudaine sur le siège même de la plaque musculaire et se produisant simultanément au niveau de toutes les plaques musculaires de toutes les fibres d'un muscle, libération suivie de sa disparition presque immédiate. En tous cas, il est infiniment probable que l'acétylcholine joue au moins un rôle dans la fonction tonique de la fibre striée. Elle est au moins en rapport avec les phénomènes, de tonus musculaire, de contracture, phénomènes particulièrement importants dans les muscles à contraction lente.

Le phénomène à caractère explosif de la secousse musculaire oppose à l'analyse physiologique une difficulté qui résulte de la complexité et de la haute spécialisation de la fibre musculaire striée. La preuve du rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'influx volontaire paraît

promise. Elle attend l'artifice expérimental qui la dévoilera.

Le problème que posent l'ensemble des faits qui viennent d'être décrits est celui de la généralisation des transmissions chimiques à la totalité des systématisations nerveuses. Les synapses du système nerveux central livrent-elles passage à l'influx nerveux par un mécanisme comparable à celui qui intervient dans les synapses ganglionnaires. Il paraît logique de l'admettre. Mais la physiologie n'admet que les preuves positives et, à l'heure actuelle, aucun fait n'indique encore que les transmissions chimiques jouent un rôle dans la substance grise. Le grand Sherrington a envisagé cette hypothèse comme plausible.

Dikshit, dans le laboratoire de Clark, a montré que de petites quantités d'acétylcholine introduites dans les ventricules cérébraux reproduisent avec une étonnante fidélité les effets de la stimulation du vague sur les fonctions mécaniques respiratoires. Dikshit émet à ce sujet l'hypothèse que de l'acétylcholine pourrait être libérée dans les centres par les influx sensitifs le long des vagues. Feldberg et Schriever, dans le laboratiore de Dale, ont constaté que l'excitation du noyau d'origine du vague entraîne une libération d'acétylcholine dans le liquide céphalorachidien.

Ces observations sont peut-être les premières de celles qui montreront le rôle des transmetteurs dans la physiologie de la substance grise.

Pour l'instant, il faut constater que tous les faits connus, relativement au rôle des transmetteurs chimiques de l'influx concernent la physiologie des nerfs ganglionnaires ou rachidiens, du système nerveux périphérique.

Mais dans ce domaine du système nerveux périphérique,

la connaissance des transmetteurs est venue révolutionner toutes les notions acquises. Elle est même venue fournir l'explication de faits observés que l'on était incapable d'expliquer auparavant.

IV

Nous avons vu comment se trouvait levée l'anomalie apparente que constituaient les propriétés de certains nerfs sympathiques comme les nerfs sudoraux à l'égard des poisons par la découverte de la nature cholinergique de leurs transmissions.

Les mémorables recherches de Langley et Anderson sur la régénération nerveuse se sont trouvées également éclairées par la connaissance de la nature cholinergique ou adrénergique des transmissions de l'influx. Avant d'exposer les éclaircissements qu'apportent aux observations de Langley et Anderson la découverte des transmetteurs, il est bon de classer les différentes sortes de nerfs d'après les faits nouvellement acquis. Les fibres cholinergiques comprennent les fibres préganglionnaires de tout le système nerveux autonome, les fibres motrices pour le muscle volontaire, et les fibres post- ganglionnaires des systématisations parasympathiques. Seules les fibres post-ganglionnaires des systématisations sympathiques sont en majeure partie (nous avons vu l'exception des nerfs sudoraux) adrénergiques. A la lumière de ces connaissances examinons les résultats de la suture nerveuse tels qu'ils sont décrits dans les

publications de Langley et Anderson qui s'échelonnent de 1897 à 1904. Ils sectionnent des nerfs comme le vague le sympathique cervical, le nerf récurrent, l'hypoglosse ou le nerf de la cinquième paire cervicale. Suivant des combinaisons variées, ils suturent le bout central de l'un de ces nerfs au bout périphérique de l'autre et ils observent l'évolution. Et cette évolution révèle nettement que le bout central des nerfs préganglionnaires, qu'ils soient sympathiques ou parasympathiques, se soude au bout périphérique de n'importe quel autre nerf préganglionnaire et l'on voit se rétablir les rapports fonctionnels des synapses avec les cellules ganglionnaires auxquelles se distribuaient les fibres du bout périphérique dégénéré. En somme, toutes les fibres préganglionnaires sont interchangeables. On peut aujourd'hui remarquer que toutes ces fibres interchangeables sont des fibres cholinergiques.

Langley et Anderson constatèrent également que n'importe quel nerf moteur pour les muscles volontaires peut avec son bout central régénérer le bout périphérique d'un nerf préganglionnaire du système autonome et entrer en relation fonctionnelle avec les cellules ganglionnaires auxquelles aboutit le nerf préganglionnaire. Inversement, le bout central d'un nerf préganglionnaire du système autonome peut régénérer le bout périphérique d'un nerf moteur et entrer en relation fonctionnelle avec les fibres musculaires striées auxquelles se distribue ce nerf moteur. Cette observation montre que les nerfs moteurs volontaires et les nerfs cholinergiques sont mutuellement substituables, et le fait constitue un argument de grand poids en faveur de la transmission cholinergique neuro-musculaire de l'influx volontaire.

En effet, Anderson et Langley observèrent d'autre part qu'aucune régénération des nerfs sympathiques post-ganglionnaires n'était possible par le bout central de n'importe quel nerf sympathique préganglionnaire, ou par le bout central d'un nerf moteur, et que le bout central des nerfs autonomes post-ganglionnaires ne pouvait jamais rétablir des synapses avec des cellules ganglionnaires ni régénérer le bout périphérique d'un nerf moteur.

Il découle de cette observation que les fibres adrénergiques ne sont pas substituables à des fibres cholinergiques.

Mais, par contre, le bout central du nerf autonome post-ganglionnaire régénère très bien le bout périphérique d'un autre nerf post-ganglionnaire.

Les fibres adrénergiques sont substituables entre elles.

Les observations de Langley et Anderson se sont donc trouvées corroborées par les connaissances acquises ultérieurement sur le mécanisme de la transmission nerveuse. On peut les résumer en ces termes : toute fibre cholinergique peut régénérer une fibre cholinergique; toute fibre adrénergique peut régénérer une fibre adrénergique. En aucun cas une fibre cholinergique ne peut remplacer une fibre adrénergique et vice versa. Fait très important, le nerf moteur volontaire se range dans les nerfs substituables aux nerfs cholinergiques. C'est une raison de considérer que la preuve complète de la transmission cholinergique de l'influx volontaire est affaire de temps.

Les dernières expériences de régénération nerveuse par suture présentent une signification particulièrement intéressante. Les fibres post-ganglionnaires du système parasympathique sont cholinergiques. Il doit évidemment y avoir

de grandes différences entre les modes d'action de l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons parasympathiques sur les fibres lisses ou les cellules glandulaires, le mode d'action de l'acétylcholine libérée dans les ganglions sur la synapse, et son mode d'action sur la fibre musculaire au niveau des terminaisons des nerfs moteurs. Mais une question se pose nécessairement : un nerf préganglionnaire ou un nerf moteur régénéreront-ils le bout périphérique d'un nerf post-ganglionnaire dégénéré et assureront-ils le remplacement fonctionnel de ces fibres parasympathiques vis-àvis des organes qu'elles innervaient ?

L'anatomie du système nerveux périphérique n'offre qu'une possibilité à l'étude expérimentale de ce problème. Le ganglion ciliaire seul peut servir de test. L'effet de l'influx dans la fibre post-ganglionnaire est facile à observer sur le sphincter auquel se distribuent les fibres post-ganglionnaires du ganglion ciliaire. Or, l'expérience a été faite et décrite avec une remarquable exactitude par Anderson, il y a un trentaine d'années.

Anderson (1905) vit que lorsqu'on extirpe de l'orbite le ganglion ciliaire d'un jeune chat, le sphincter pupillaire reste sensible à l'action de la pilocarpine, mais que l'effet constricteur normalement puissant de l'ésérine disparaît lorsque dégénèrent les fibres post-ganglionnaires. Anderson (1903) explique ce fait dans la terminologie de l'époque en admettant que l'ésérine agissait sur un point des terminaisons nerveuses qui se trouvait lésé par la dégénérescence, tandis que la pilocarpine dont l'effet persistait devait exercer son action sur une portion plus périphérique de l'articulation musculaire qui n'était pas atteinte par le processus de dégé-

nérescence. Aujourd'hui nous sommes autorisés à penser que l'ésérine exerce son effet irido-constricteur parce que, empêchant la destruction de l'acétylcholine libérée, par son action inhibitrice sur la cholinestérase, elle provoque une accumulation d'acétylcholine et par suite intensifie son effet.

Lorsque les fibres libératrices d'acétylcholine sont détruites, il n'y a plus d'acétylcholine libérée, et l'ésérine ne peut plus exercer ses effets.

Mais ce qu'il y a de plus intéressant au point de vue qui nous occupe, c'est l'observation que fit Anderson, que, si l'on conserve l'animal plusieurs mois après l'opération, vient un jour où l'ésérine récupère son pouvoir constricteur sur la pupille. Il est donc évident que la régénération s'est produite.

Et cette observation d'Anderson pose dans l'état actuel de nos connaissances, le problème suivant :

Comment a été restauré le pouvoir libérateur d'acétylcholine au niveau de la terminaison des fibres post-ganglionnaires dans le muscle constricteur de la pupille ?

Cette constatation mit Anderson dans l'embarras suivant : ne se trouverait-on pas ici en présence d'un fait contredisant les résultats de Langley ? Langley avait constaté qu'en aucun cas une fibre préganglionnaire ne pouvait régénérer une fibre post-ganglionnaire. Fallait-il admettre que les fibres efférentes du ganglion ciliaire extirpé aient été régénérées par les fibres préganglionnaires ? Anderson essaya d'élucider la question, et pour le faire, il mit à nu la région du ganglion précédemment extirpé et reséqua la cicatrice, unissant le moignon préganglionnaire au faisceau des fibres post-ganglionnaires. Il vit alors que le pouvoir de l'ésérine

était de nouveau supprimé. Tout ceci peut nous paraître clair, sachant aujourd'hui que les fibres post-ganglionnaires issues du ganglion ciliaire et se distribuant au sphincter pupillaire sont cholinergiques, mais à l'époque où Anderson faisait ces observations, chacun de ces faits était une énigme.

Dans une de ses expériences, Anderson put suivre le trajet des fibres régénératrices qui s'étaient engagées dans la brèche opératoire et avait rétabli au moins partiellement l'innervation fonctionnelle de la pupille, et il put voir que ces fibres qui avaient régénéré les fibres post-ganglionnaires étaient non seulement des fibres préganglionnaires, mais encore des fibres du nerf oculaire commun qui se distribue comme on sait aux muscles extrinsèques de l'œil. Le nerf oculo-moteur est forcément lésé par l'ablation du ganglion ciliaire. Anderson vit que certaines de ses fibres sectionnées s'étaient substituées aux fibres post-ganglionnaires dégénérées. La restauration fonctionnelle n'était pas intégrale, car l'excitation du tronc de l'oculo-moteur commun n'avait sur la pupille qu'une action faible, mais même faible cette action était de nature à embrouiller complètement l'interprétation des résultats de suture des nerfs et de régénération nerveuse observée par Anderson et Langley.

Anderson relata minutieusement ses expériences sur le ganglion ciliaire avec une honnêteté scientifique rigoureuse et avoua qu'il ne pouvait arriver à s'expliquer de tels faits.

Aujourd'hui, cette explication est facile : une fibre cholinergique peut être remplacée par une autre fibre cholinergique.

Et le fait le plus important qui se dégage de l'ensemble des observations de Langley et Anderson au point de vue

du problème des transmetteurs chimiques dans son état actuel c'est l'équivalence dans le cas de la régénération nerveuse des fibres cholinergiques et des fibres motrices. Ceci peut et doit être retenu comme une preuve de la nature cholinergique des fibres motrices volontaires.

*
**

Voilà expliqués du mieux que je l'ai pu et le plus souvent simplements traduits des écrits de Henry Dale, les faits qui sont venus dans ces dernières années rénover notre conception des mécanismes nerveux.

J'ai cru bon de leur donner la diffusion du *Siècle Médical* et de les reproduire dans le *Lien Médical* car ils sont encore très mal connus en France, ou n'y sont connus que de quelques physiologistes, et en tout cas ils n'ont exercé jusqu'à présent qu'une influence à peu près nulle sur la science française dont la production est demeurée complètement étrangère à ces découvertes capitales.

Il est certainement très regrettable que la physiologie française ait depuis la guerre perdu le sens de la collaboration internationale. Rechercher les causes de cette décadence serait assurément utile. Mais ce qui a un intérêt plus immédiat, pour le physiologue et pour le médecin, c'est de rester en contact avec la vérité dernière et le public médical français ne doit pas en être privé, même si cette vérité a vu le jour sur les bords de la Tamise.